

IMPORTANCIA DE EVALUAR CO-INFECCIÓN, MEMORIA SEROLÓGICA Y AVIDEZ DE INMUNOGLOBULINAS EN LA INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Miguel Angel Tarrillo-Dávila¹, Emma Vanesa Arriaga-Deza^{2,3}, Virgilio Failoc-Rojas⁴, Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa⁵

RESUMEN

La coinfección, memoria serológica, y avidez de inmunoglobulinas son fenómenos que frecuentemente dificultan el diagnóstico de enfermedades infecciosas, estos se relacionan al sistema inmunitario del huésped y al tipo de microorganismo infectante. Se describe el caso de un paciente con hemiparesia parietal izquierda post-traumática con púrpura trombocitopénica. La Púrpura Trombocitopénica ocurre frecuentemente después de infecciones virales. Su presencia en el paciente hizo sospechar la instauración de un proceso infeccioso, así mismo se observó la positividad de múltiples marcadores serológicos reactivos para Varicela, *Toxoplasma gondii*, *Leptospira* y Epstein BARR. Se describen los principales hallazgos clínicos, paraclínicos, proceso diagnóstico y el plan de manejo instaurado en el paciente lo que supuso una coinfección que condicionó tratamiento. El objetivo de la presente es servir como guía para que los médicos tengan más en cuenta el impacto de estos fenómenos sobre el diagnóstico en la práctica clínica.

Palabras clave: Serología; Inmunoglobulinas; Púrpura Trombocitopénica Idiopática. (Fuente: DeCS- BIREME).

IMPORTANCE OF EVALUATING CO-INFECTION, SEROLOGICAL MEMORY AND AVIDITY OF IMMUNOGLOBULINS IN THE INTERPRETATION OF RESULTS: A CASE REPORT

ABSTRACT

Coinfection, serological memory, and immunoglobulins avidity are phenomena that frequently make difficult the diagnosis of infectious diseases, these are related to the host's immunological system and the type of infecting microorganism. It is described the case of a patient with post-traumatic left parietal hemiparesis with thrombocytopenic purpura. Thrombocytopenic purpura occurs frequently after viral infections. Its presence in the patient led to suspect of the establishment of an infectious process, as well as it was observed the positivity of multiple serological reactive markers for Varicella, *Toxoplasma gondii*, *Leptospira* and Epstein BARR, in which the main clinical, paraclinical findings, diagnostic process are described and the management plan established in the patient supposed a coinfection that conditioned the treatment. The objective of the following work is to serve as a guide for physicians to have more consideration of the impact of these phenomena on the diagnosis in clinical practice.

Keywords: Serology; Inmunoglobulins; Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic. (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

La coinfección es la infección simultánea de múltiples patógenos en un huésped, ésta es de particular importancia en la salud humana ya que dichas especies pueden interactuar dentro del mismo, producir un efecto nocivo incrementado y facilitar la adquisición y transmisión de otros agentes patógenos como en el caso de Herpes virus tipo 2 y *Microbacterium* con VIH^(1,2). Por otro lado, en ocasiones pueden existir interacciones negativas o interferencias entre microorganismos durante un proceso infeccioso, el cual, se da cuando una especie suprime la virulencia o colonización de otra.

La memoria inmunológica es una característica de la respuesta específica humoral del sistema inmune producto de su contacto por segunda vez con un mismo agente patógeno, esta respuesta presenta mayor efectividad y especificidad que la primoinfección. El impacto de este fenómeno en el ámbito clínico se traduce en la "memoria serológica" la cual puede prolongarse durante mucho tiempo inclusive años como en el caso de las pruebas no treponémicas para sífilis o permanecer durante toda la vida como en el caso de la inmunoglobulina G contra toxoplasma⁽³⁾.

La avidez se define como la fuerza agregada con la que una mezcla de moléculas de IgG policlonales se unen a múltiples epítopos antigénicos de proteínas. Estos maduran

¹ Laboratorio de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruíz Gallo. Lambayeque, Perú.

² Dirección de Investigación, Hospital Regional Lambayeque.

³ Universidad San Martín de Porres, Chiclayo, Perú.

⁴ Hospital Regional Lambayeque. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Pedro Ruíz Gallo.

⁵ Dirección de Investigación, Laboratorio de Inmunología-Virología, Hospital Regional Lambayeque.

gradualmente durante varios meses, producto de la selección de antígeno impulsado por las células B productoras de IgG y progresivamente aumentan la afinidad. Las IgG producidas durante los primeros meses después de la infección primaria exhiben baja avidéz, mientras que los anticuerpos producidos por 6 meses después de la infección exhiben elevada avidéz. Este fenómeno es empleado en los test diagnósticos para determinar infección reciente frente a algún agente infeccioso⁽⁴⁾.

Todos ellos son fenómenos que frecuentemente afectan la interpretación en los resultados en pruebas de diagnóstico serológico, por ello es importante evaluar su impacto antes de realizar un diagnóstico clínico y sobretodo antes de iniciar un tratamiento. Ante ello presentamos un caso donde la presencia de estos fenómenos jugó un papel importante en el abordaje clínico de un paciente que describimos a continuación.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 11 años, natural y procedente de Miracosta-Chota, con antecedentes clínicos de varicela desde hace 12 días. Seis días antes sufrió caída de 1 metro el cual tuvo lesiones equimóticas, cursó con cefalea leve que se torna intensa impidiendo el sueño, esto cuatro días antes del ingreso. A los tres días antes del ingreso presentó disminución de fuerza muscular impidiendo su bipedestación e incorporación. Ingresó por Emergencia al área de Unidad de Cuidados Pediátricos, presentando: trastorno sensorio, hemiparesia izquierda, hematomas por todo el cuerpo, cefalea intensa, vómitos explosivos, pérdida de la tonicidad e imposibilidad de bipedestación. Al examen clínico el paciente se muestra orientado con pupila anisocórica izquierda fotoreactiva, signo de babinski positivo, sin signos de irritación meníngea ni de focalización, con equimosis en miembro superior e inferior, sin ictericia ni edema, no se palpan adenomegalias. Cabeza y cuello: Normocéfalo sin lesiones, sin masas, cuello móvil y tiene psotis palpebral derecha.

Se realiza una TEM (Tomografía Espiral Multicorte) cerebral sin contraste evidenciando un hematoma intraparenquimatoso parietal derecho con desviación de línea media de 8 mm de derecha a izquierda, colapso parcial del sistema ventricular ipsilateral y edema perilesional. Al resultado de laboratorio se observan todos los marcadores dentro de los valores normales a excepción de una marcada reducción de las plaquetas (75,000). Por lo que se da el diagnóstico inicial de Hematoma parietal derecho, Hemiparesia derecha y Varicela en fase costra.

Al tercer día de su ingreso se evidencia un aumento de leucocitos y un continuo descenso de las plaquetas, motivo por el cual se sospecha de neumonía aspirativa y se le indica ceftriaxona y clindamicina vía catéter venoso central. La plaquetopenia presentada por el paciente es considerada Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) post-infección de varicela.

Se le solicita nuevamente una TEM cerebral evidenciando hipertensión intracraneal refractaria a tratamiento, observándose un crecimiento de la zona del edema, Hematoma intraparenquimatoso parietal derecho con desviación de línea media de 8 mm de derecha a izquierda y colapso parcial del sistema ventricular ipsilateral. Ante ello se le induce a coma barbitúrico con tiopental y dobutamina.

En los días posteriores se observa disminución del edema cerebral sin sangrado y hemiparesia izquierda en resolución pero con persistencia de poliuria y plaquetopenia que llega hasta 25,000, así mismo se le rota la antibioticoterapia a vancomicina y meropenem, luego se obtienen los primeros resultados del análisis serológico de infecciones virales, zoonóticas y metaxénicas (Ver Tabla 1 y 2). Lo que motiva a dar como diagnóstico toxoplasmosis, leptospirosis, infección por Epstein Barr y Varicela en resolución. Ante el marcador de Leptospira IgM se decide dar cobertura con Ceftriaxona 2gr iv/ 24horas.

Tabla 1. Resultados de pruebas Metaxénicas, Lambayeque, Perú.

Análisis	Examen de entrada	Examen de salida	Valores de referencia		
			No Reactivo	Indeterminado	Reactivo
Malaria "Gota Gruesa"	Negativo	-	Ausencia de <i>Plasmodium sp.</i>	-	Presencia de <i>Plasmodium sp.</i>
Malaria "Prueba. Rapid"	Negativo	-	Ausencia de antígenos	-	Presencia de antígenos
Bartonelosis "Frotis"	Negativo	-	Ausencia de <i>Bartonella sp.</i>	-	Presencia de <i>Bartonella sp.</i>
Leptospira IgM	49.298	48.62	< 20	20 – 30	> 30
Dengue IgM sérico	16.707	-	< 20	20 – 30	> 30
Dengue Ag NS1	0.151	-	< 0.90	0.90 - 1.10	> 1.10
Dengue IgG sérico	5.306	-	< 20	20 – 30	> 30

Dos semanas después de su ingreso aún persiste cefalea intermitente, hemiparesia izquierda, púrpura trombocitopenica, sin hepatoesplenomegalia ni adenopatía. En las pruebas serológicas de control no se observa seroconversión para ninguno de los marcadores indicados sin embargo resalta el marcador de baja avidéz para toxoplasma Ig G (Tabla 2).

El paciente a la tercera semana presenta una evolución favorable y es dado de alta con un pronóstico bueno/expectante.

Tabla 2. Resultados de TORCH Ampliado y Virus Respiratorio, Lambayeque, Perú.

Análisis	Examen de Entrada	Examen de Salida	Valores de Referencia		
			No Reactivo	Indeterminado	Reactivo
Toxoplasma IgM	1.55	361.836	< 300	300 - 350	> 350
Toxoplasma IgG	1473.5	12410.5	< 10	10 -20	> 20
Toxoplasma Avidéz	-	43.90%			
Rubeola IgM	1.95	-	< 2.5	2.5 - 3.5	> 3.5
Rubeola IgG	5.75	-	< 10	10 -20	> 20
Citomegalovirus IgM	0.914	-	< 10	10 -15	> 15
Citomegalovirus IgG	3.75	-	< 25	25 - 40	> 40
Herpesvirus 1 IgM	17.01	-	< 20	20 - 30	> 30
Herpesvirus 1 IgG	-	-	< 20	20 - 30	> 30
Herpesvirus 2 IgM	7.7	-	< 20	20 - 30	> 30
Herpesvirus 2 IgG	4.65	-	< 20	20 - 30	> 30
Epstein BARR (EBNA) Ig G	3.88	4.909	< 2.5	2.5 - 3.0	> 3.0
Epstein BARR (VCA) Ig M	20.64	30.43	< 9	9 -13	> 13
Chlamydia IgM	-	33.171	< 10	10 -15	> 15
Influenza A	NEGATIVO	-			
Influenza B	NEGATIVO	-			
Parainfluenza 1	NEGATIVO	-			
Parainfluenza 2	NEGATIVO	-			
Parainfluenza 3	NEGATIVO	-			
Adenovirus	NEGATIVO	-			
Virus sincitial respiratorio	NEGATIVO	-			
Metapeumovirus	NEGATIVO	-			
Parvovirus B19 Ig M	5.45	-	< 10	10 -15	> 15
Varicela	60.42	54.22	<10	10 -15	> 15

DISCUSIÓN

La PTI es una enfermedad autoinmune compleja caracterizada por aumento de la destrucción de las plaquetas, y por la producción insuficiente de las mismas por su destrucción en el sistema reticuloendotelial e inhibición de su liberación por megacariocitos en la médula ósea⁽⁵⁾. El diagnóstico de PTI en la infancia es por exclusión. Alrededor del 80 % de los niños se recupera espontáneamente dentro de seis a ocho semanas^(6,7).

La presencia de PTI en el paciente junto con la presencia de varicela en fase costrosa nos hizo sospechar la instauración de un proceso infeccioso es por ello que se solicitaron marcadores serológicos para Epstein BARR, Varicela, Toxoplasma y Leptospira, los resultados marcan positividad y es cuando esta teoría cobró mayor fuerza e hizo suponer que se trataba de una coinfección. En este sentido la presencia de PTI ha sido reportada en cuadros infecciosos tales como leptospirosis aunque aún sigue siendo desconocido su mecanismo fisiopatológico, el manejo con corticoesteroides ha visto mejoría en el grupo de trombocitopenia severa, pero no en grupo de PTI moderado⁽⁷⁾. En cuanto a toxoplasmosis, en pacientes inmunocompetentes no tiene mayor impacto, los trastornos hematológicos de toxoplasmosis aguda presentan una forma mononucleótica con leucopenia y linfocitosis, además se ha descrito casos con PTI. Otra asociación frecuente es con el virus de Epstein BARR y Citomegalovirus⁽⁸⁾.

En el presente caso el marcador de avidéz para toxoplasmosis resultó positivo (porcentaje bajo). La presencia de anticuerpos con baja avidéz en una infección aguda puede producir que dichos anticuerpos establezcan uniones inespecíficas propiciadas por la similitud antigénica. Por ello, en los kit de diagnóstico se hace referencia a las posibles reacciones cruzadas de los distintos marcadores serológicos, y al igual como la IgM del factor reumatoideo puede producir falsos positivos en pruebas de serología diagnóstica, elevados títulos de anticuerpos con baja avidéz pueden condicionar un resultado similar.

Para el diagnóstico de leptospirosis es necesario tomar en cuenta que un solo resultado por Elisa no es definitivo, y que este se realiza por microaglutinación microscópica (MAT). La evidencia de seroconversión en IgM frente a Leptospira también es de gran valor para confirmar infección, sin embargo en el caso en mención no hubo un incremento en los títulos de anticuerpos, y más aún, el valor obtenido se encontraba cercano al punto de corte estipulado por el reactivo, ante ello debe considerar la posibilidad de memoria serológica por tratarse de un paciente procedente de una zona endémica, como lo es el norte del Perú⁽⁹⁾.

En algunos casos los individuos pueden mantener títulos considerables de anticuerpos especialmente de IgM por periodos prolongados como en el caso de toxoplasmosis y citomegalovirus y esto dificulta el diagnóstico y la interpretación de resultados⁽¹⁰⁾. En el presente caso, la positividad del marcador serológico para Epstein BARR esto no significó que se trate de una infección en fase aguda, pues

la interpretación de esta enfermedad requiere de marcadores adicionales así mismo se conoce que el anticuerpo frente al antígeno VCA aparece al inicio de la infección mientras que los anticuerpos frente al antígeno EBNA lo hacen después de 3-4 meses de infección. Por ello, para un adecuado diagnóstico de infección aguda se necesita ausencia completa del anticuerpo frente al antígeno EBNA y presencia de anticuerpos frente a VCA, lo cual no ocurrió en el presente caso.

Por lo expuesto la coinfección, memoria serológica y la avididad, jugaron un papel importante en el diagnóstico del presente caso. Si bien es cierto la asociación de infecciones pudieron producir el consumo de plaquetas y condicionar una presentación inicial de petequias, las únicas infecciones que debieron ser consideradas en el paciente son la toxoplasmosis y varicela en fase costrosa, las cuales fueron dudosamente asociadas luego a sangrado cerebral. Ante la incidencia de un episodio infeccioso agudo, es importante considerar que la elevada cantidad de títulos de anticuerpos con baja avididad pueden ocasionar reacciones cruzadas en pruebas diagnósticas, sobre todo con IgM, tal cual sucede con los anticuerpos del factor reumatoideo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnabas R V, Wasserheit JN, Huang Y, Janes H, Morrow R, Fuchs J, et al. Impact of herpes simplex virus type 2 on HIV-1 acquisition and progression in an HIV vaccine trial (the Step study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 57(3):238–44
2. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källén G. Tuberculosis and HIV Co-Infection. Hobman TC, editor. *PLoS Pathog*. 2012; 8(2):e1002464.
3. Meroni V, Genco F, Tinelli C, Lanzarini P, Bollani L, Stronati M, et al. Spiramycin treatment of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women impairs the production and the avidity maturation of *T. gondii*-specific immunoglobulin G antibodies. *Clin Vaccine Immunol*. American Society for Microbiology (ASM). 2009; 16(10):1517–20.
4. Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol*. 2014; 21(10):1377–84.
5. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017; 6(2):16
6. Nomura S. Advances in Diagnosis and Treatments for Immune Thrombocytopenia. *Clin Med insights Blood Disord*. 2016; 9:15–22.
7. Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llorca A, Molina J, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatr*. 2011; 74(6):414.e1-414.e8.
8. Smalisz-Skrzypczyk K, Romiszewski M, Matysiak M, Demkow U, Pawelec K. The Influence of Primary Cytomegalovirus or Epstein - Barr virus Infection on the Course of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Advances in experimental medicine and biology*. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 878: 83–8.
9. Silva-Díaz H, Llatas-Cancino DN, Campos-Sánchez MJ, Aguilar-Gamboa FR, Mera-Villasis KM, Valderrama-Ayén MY. Leptospirosis frequency and socio-demographic characteristics associated in febrile patients from northern Perú. *Rev Chil infectología órgano Of la Soc Chil Infectología*. 2015;32(5):530–5.
10. González-García CL, Reyes-Méndez MA, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Sánchez AP, Sandoval-Guido V, Sereno-Coló JA. Seroprevalence and detection of primary infection by cytomegalovirus with IgG avidity test during the first quarter of pregnancy. *Salud Pública Mex*. 2014; 56(6):619–24.

Revisión de pares: Recibido: 07/11/17 Aceptado: 16/12/17